

Сельвинский Владимир Владимирович

Амурский государственный университет

г. Благовещенск, Россия

E-mail: [selvinvv@mail.ru](mailto:selvinvv@mail.ru)

Selvinsky Vladimir Vladimirovich

Amur State University

Blagoveshchensk, Russia

E-mail: [selvinvv@mail.ru](mailto:selvinvv@mail.ru)

## МОДЕЛИРОВАНИЕ ДИНАМИКИ ПРОЦЕССА РАЗВИТИЯ ОПУХОЛИ

## MODELING THE DYNAMICS OF THE TUMOR DEVELOPMENT PROCESS

*Аннотация.* В статье рассматривается известная математическая модель американских ученых Решиньо и Де Лизи, описывающая рост опухоли живого организма. Модель представляет собой многопараметрическую систему обыкновенных дифференциальных уравнений относительно переменных, характеризующих популяции опухолевых клеток и лимфоцитов. На основе математического пакета MathCad проводится детальное исследование различных вариантов возможного развития опухоли.

*Abstract.* This article discusses the well-known mathematical model of American scientists Rescigno and De Lisi, describing the growth of a tumor of a living organism. The model is a multivariable system of ordinary differential equations with respect to variables characterizing tumor cell and lymphocyte populations. On the basis of the mathematical package of MathCad, a detailed study of various options for the possible development of the tumor is carried out.

*Ключевые слова:* математическая модель, дифференциальные уравнения, опухолевые клетки, фазовый портрет.

*Key words:* mathematical model, differential equations, tumor cells, phase portrait.

DOI: 10/22250/jasu.2

В 1977 г. американскими учеными Решиньо и Де Лизи (A. Rescigno, C. De Lisi) была сформулирована математическая модель роста опухоли. Считается, что опухоль имеет шарообразную форму, заполненную опухолевыми клетками. Иммунная система живого организма реагирует на опухоль выработкой лимфоцитов, которые атакуют и частично нейтрализуют опухолевые клетки. Процесс взаимодействия лимфоцитов и опухолевых клеток происходит исключительно на поверхности опухоли, а качество процесса зависит от соотношения количеств лимфоцитов и опухолевых клеток. Если за фазовые переменные взять приведенные количества лимфоцитов ( $x > 0$ ) и опухолевых клеток ( $y > 0$ ), то динамику развития опухоли можно представить следующими уравнениями:

$$\begin{cases} \dot{x} = \lambda_1 xy^{2/3} (1 - \frac{x}{c}) / (1 + x), \\ \dot{y} = \lambda_2 xy^{2/3} / (1 + x), \end{cases} \quad (1)$$

где  $\lambda_1$  – коэффициент потерь численности действующих лимфоцитов ( $\lambda_1 > 0$ );  $\alpha_1$  – коэффициент стимулирования роста популяции лимфоцитов ( $\alpha_1 > 0$ );  $\lambda_2$  – коэффициент роста популяции опухолевых клеток ( $\lambda_2 > 0$ );  $\alpha_2$  – коэффициент гибели опухолевых клеток при взаимодействии с лимфоцитами ( $\alpha_2 > 0$ );  $c$  – ограничение на размер популяции лимфоцитов ( $0 < x \leq c$ ). В уравнениях (1) произведение

$xy^{2/3}$  выражает количество возможных контактов свободных лимфоцитов с опухолевыми клетками на поверхности опухоли, а выражение  $xy^{2/3}/(1+x)$  – долю лимфоцитов, осуществивших этот контакт; множитель  $(1-x/c)$  в первом уравнении системы (1) указывает на то, что стимулирование роста популяции лимфоцитов уменьшается с ростом  $x$  и прекращается при  $x=c$ ;  $\dot{x}, \dot{y}$  – производные по времени, или скорости изменения популяций лимфоцитов и опухолевых клеток. Ограничимся качественным исследованием процесса развития опухоли, для которого существенными являются не абсолютные, а относительные значения входящих в систему (1) фазовых переменных и остальных параметров.

Для построения фазового портрета системы (1) требуется исследование ее правых частей как функций переменных  $x, y$ . Прежде всего заметим, что начало координат  $x=y=0$  является особой точкой, так как здесь правые части системы (1) одновременно обращаются в нуль. Линеаризация системы (1) в окрестности начала координат приводит ее к виду:

$$\begin{cases} \dot{x} = -\lambda_1 x \\ \dot{y} = \lambda_2 y \end{cases}$$

Общее решение линейной системы  $x=C_1e^{-\lambda_1 t}$ ,  $y=C_2e^{\lambda_2 t}$  указывает на то, что начало координат  $x=y=0$  является неустойчивой седловой особой точкой при всех допустимых значениях параметров системы; при этом оси координат  $Oxy$  играют роль сепаратрис: в окрестности начала координат изображающая точка приближается к нему против направления оси  $Ox$ , а затем удаляется по направлению оси  $Oy$ .

Вне окрестности начала координат систему (1) удобно представить в виде:

$$\begin{cases} \dot{x} = -\lambda_1 x + \alpha_1 y^{2/3} (1-x/c) / (1+x) \\ \dot{y} = \lambda_2 y^{1/3} - \alpha_2 x / (1+x) \end{cases}, \quad (2)$$

где

$$f(x, y) = -\lambda_1 + \alpha_1 y^{2/3} (1-x/c) / (1+x), \quad g(x, y) = \lambda_2 y^{1/3} - \alpha_2 x / (1+x). \quad (3)$$

Для отыскания других особых точек используем условие

$$f(x, y) = 0, \quad g(x, y) = 0, \quad (4)$$

откуда

$$y^{2/3} = \frac{\lambda_1 (1+x)}{\alpha_1 (1-x/c)} = \left( \frac{\alpha_2 x}{\lambda_2 (1+x)} \right)^2 \quad (5)$$

и далее

$$\frac{x^2(1-x/c)}{(1+x)^3} = \frac{\lambda_1}{\alpha_1} \left( \frac{\lambda_2}{\alpha_2} \right)^2. \quad (6)$$

Обозначим  $h(x) = \frac{x^2(1-x/c)}{(1+x)^3}$ . Нетрудно заметить, что при  $x \in (0, c)$  функция  $h(x)$ , принимая

нулевые значения на концах интервала, выпукла вверх и достигает максимального значения  $h^* = h(x^*) = \frac{4c^2}{27(1+c)^2}$  при  $x = x^* = \frac{2c}{c+3}$ . Если обозначить  $\mu_1 = \frac{\lambda_1}{\alpha_1} \left( \frac{\lambda_2}{\alpha_2} \right)^2 - \frac{4c^2}{27(1+c)^2}$ , то фактически

можно выделить две ситуации: а)  $\mu_1 > 0$  – система (4) не имеет решений, фазовый портрет динамической системы (1) не имеет других особых точек, кроме начала координат; б)  $\mu_1 < 0$  – система (4) имеет два решения  $(x_1, y_1), (x_2, y_2)$ ,  $(0 < x_1 < x^* < x_2 < c)$ , фазовый портрет динамической системы (1) имеет две дополнительные особые точки  $(x_1, y_1), (x_2, y_2)$ . Случай  $\mu_1 = 0$  практически не реализуется.

Рассмотрим случай а)  $\mu_1 > 0$ . Фазовый портрет системы (1) располагается в полубесконечной полосе  $0 \leq x \leq c, y \geq 0$ . Кривые  $f(x, y) = 0$  и  $g(x, y) = 0$  не пересекаются (в системе координат  $Oxy$  кривая  $f(x, y) = 0$  выпукла вниз, исходит из точки  $(0, (\lambda_1 / \alpha_1)^{3/2})$ , далее монотонно возрастает и асимптотически приближается к прямой  $x = c$ ; кривая  $g(x, y) = 0$  исходит из начала координат  $(0, 0)$ , далее монотонно возрастает и в точке перегиба  $x = 1, y = (\alpha_2 / 2\lambda_2)^{3/2}$  меняет выпуклость вниз на выпуклость вверх, асимптотически приближаясь к прямой  $y = (\alpha_2 / \lambda_2)^{3/2}$ .

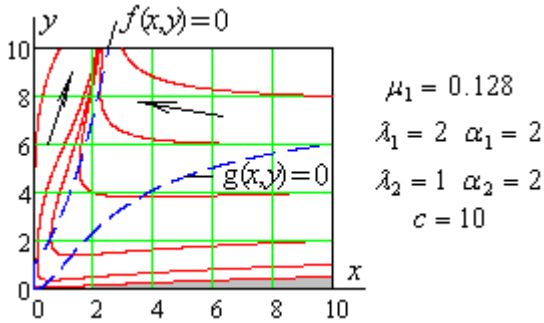


Рис. 1. Фазовый портрет динамической системы (1) при  $\mu_1 > 0$ .

составляют состояния с достаточно малой исходной популяцией опухолевых клеток (на рис. 1 соответствуют точкам закрашенной области, примыкающей к оси  $Ox$ ).

На рис. 2 эта область в измененном масштабе представлена при различных значениях параметра  $\mu_1 > 0$ . Здесь можно отметить общую тенденцию – с ростом параметра  $\mu_1 > 0$  эта область уменьшается.

Рассмотрим случай б)  $\mu_1 < 0$ . Для определения характера дополнительных особых точек  $(x_1, y_1), (x_2, y_2)$ ,  $(0 < x_1 < x^* < x_2 < c)$  нужно рассмотреть матрицу производных

$$J_i = \begin{pmatrix} (x \cdot f)'_x & (y^{2/3} \cdot g)'_x \\ (x \cdot f)'_y & (y^{2/3} \cdot g)'_y \end{pmatrix} \Big|_{(x_i, y_i)} = \begin{pmatrix} x \cdot f'_x & y^{2/3} \cdot g'_x \\ x \cdot f'_y & y^{2/3} \cdot g'_y \end{pmatrix} \Big|_{(x_i, y_i)},$$

которая играет роль матрицы коэффициентов

линеаризованной дифференциальной системы в окрестности соответствующей особой точки  $(x_i, y_i)$  ( $i = 1, 2$ ).

Заметим:

$$\det J_i = \det \begin{pmatrix} x \cdot f'_x & y^{2/3} \cdot g'_x \\ x \cdot f'_y & y^{2/3} \cdot g'_y \end{pmatrix} \Big|_{(x_i, y_i)} = -\frac{\alpha_1 \lambda_2 y_i^{2/3} (c + 3)}{3c(1 + x_i)^2} (x_i - x^*),$$

откуда сразу следует, что точка  $(x_2, y_2)$  является неустойчивой седловой особой точкой ( $x_2 > x^* \Rightarrow \det J_2 < 0$ ).

В точке  $(x_1, y_1)$  имеем:  $x_1 < x^*$  и  $\det J_1 > 0$ . Для устойчивости этой точки необходимо выполнение условия:

$$tr J_1 = (x \cdot f'_x + y^{2/3} \cdot g'_y) \Big|_{(x_1, y_1)} = \frac{\lambda_2}{3} \left[ 1 - 3 \frac{\lambda_1}{\lambda_2} \frac{1+c}{c} \frac{x_1}{(1+x_1)(1-x_1/c)} \right] \equiv \eta(x_1) < 0. \tag{7}$$

Учитывая, что кривая  $f(x, y) = 0$  является изоклиной вертикальных направлений, а кривая  $g(x, y) = 0$  – изоклиной горизонтальных направлений, фазовый портрет динамической системы (1) будет иметь вид, изображенный на рис. 1. В соответствии с направлением движения изображающей точки почти любое возможное исходное состояние  $(x_0, y_0)$  приводит в конечном счете к неограниченному росту популяции опухолевых клеток,  $y \rightarrow \infty$ .

Исключение

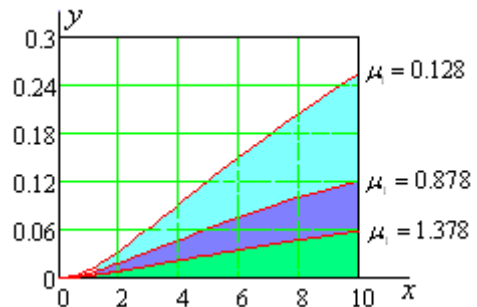


Рис. 2. Область исходных состояний организма, при которых опухоль исчезает.

Исследуя функцию  $\eta(x)$  на интервале  $(0, c)$ , нетрудно заметить, что она монотонно убывает от значения  $\lambda_2/3 > 0$  при  $x=0$ , непрерывна и не ограничена снизу при  $x \rightarrow c-$ , принимая нулевое значение в некоторой точке  $\tilde{x} \in (0, c)$ ,  $\eta(\tilde{x})=0$ . Поэтому, если  $x_1 < \tilde{x}$ , то  $\eta(x_1) > 0$  и особая точка  $(x_1, y_1)$  неустойчива; если  $x_1 > \tilde{x}$ , то  $\eta(x_1) < 0$  и особая точка  $(x_1, y_1)$  устойчива. Различные сочетания параметров допускают обе возможности (случай  $x_1 = \tilde{x}$  практически не реализуется).

Для качественного представления динамики процесса рассмотрим более конкретную ситуацию:

$$\lambda_1 = \lambda_2 = 1, \alpha_2 = 10, \alpha_1 = \frac{0,01}{(1 + \alpha)h^*}, \mu_1 = \alpha \cdot h^*, c = 10,$$

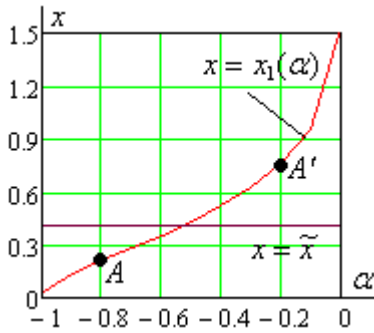
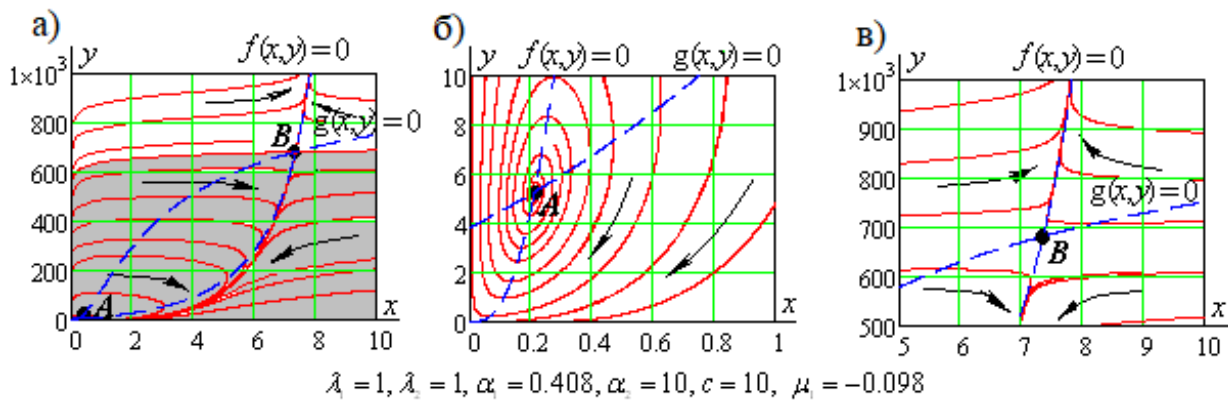


Рис. 3. Взаимное расположение корней  $x_1, \tilde{x}$  в зависимости от  $\alpha$ .

где  $\alpha$  – параметр  $(-1 < \alpha < 0)$ . Тогда корни  $x_1, \tilde{x}$  уравнения (6) и функции  $\eta(x)$  можно представить на графике в виде зависимости от  $\alpha$  (рис. 3). Поиск корней осуществляется с помощью встроенной функции `root` математического пакета `Mathcad`.

В соответствии с графиком в точке  $A$  ( $\alpha = -0.8$ ) имеем  $x_1 < \tilde{x}$ , откуда следует, что особая точка  $(x_1, y_1)$  неустойчива; в точке  $A'$  ( $\alpha = -0.2$ ) имеем  $x_1 > \tilde{x}$  и особая точка  $(x_1, y_1)$  устойчива.

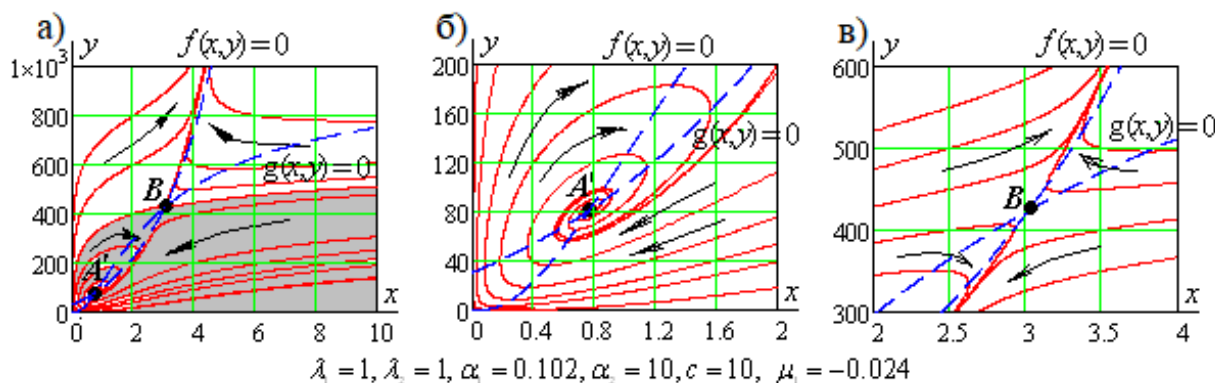
При  $\alpha = -0.8$  имеем:  $\alpha_1 = 0.408, \mu_1 = -0.098$ . Встроенная функция `gkfixed` математического пакета `Mathcad` позволяет найти решение системы дифференциальных уравнений (1) при различных начальных условиях и графически построить фазовый портрет путем наложения фазовых траекторий (рис. 4). Особые точки:  $O(0, 0)$  – седловая точка,  $A(0.211, 5.27)$  – неустойчивый фокус,  $B(7.359, 682.212)$  – седловая точка. Характер особых точек определяется из построения, он также может быть установлен с помощью линеаризации системы (1) в окрестности соответствующей особой точки.



$\lambda_1 = 1, \lambda_2 = 1, \alpha = 0.408, \alpha_2 = 10, c = 10, \mu_1 = -0.098$   
Рис. 4. Фазовый портрет системы (1) при  $\alpha = -0.8$ :  
а) – общий вид; б), в) – окрестности особых точек.

Анализ общей картины показывает, что при всех состояниях, соответствующих точкам закрашенной области, изображающая точка сначала смещается к линии узлов (показано стрелками), а затем опускается к оси  $Ox$ , в окрестности которой генерация опухолевых клеток прекращается, и опухоль исчезает. Только в окрестности особой точки  $A$  происходит попеременное возрастание и убывание популяций опухолевых клеток и лимфоцитов с увеличением размаха колебаний до определенного предела и далее переход к линии узлов. Для состояний, соответствующих точкам незакрашенной области, получаем неограниченный рост популяции опухолевых клеток.

При  $\alpha = -0.2$  имеем:  $\alpha_1 = 0.102$ ,  $\mu_1 = -0.024$ . Особые точки:  $O(0, 0)$  – седловая точка;  $A'(0.761, 80.642)$  – устойчивый фокус;  $B(3.022, 424.179)$  – седловая точка (рис. 5). При всех состояниях, соответствующих точкам закрашенной области (рис. 5а), популяция опухолевых клеток либо ограниченно стабилизируется в окрестности точки  $A'$ , либо исчезает в окрестности оси  $Ox$ . Для состояний, соответствующих точкам незакрашенной области, также получаем неограниченный рост популяции опухолевых клеток.



$$\lambda_1 = 1, \lambda_2 = 1, \alpha = 0.102, \alpha = 10, c = 10, \mu = -0.024$$

Рис. 5. Фазовый портрет системы (1) при  $\alpha = -0.2$ :

а) – общий вид; б), в) – окрестности особых точек.

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что в зависимости от исходного состояния популяций лимфоцитов и опухолевых клеток, а также значений параметров живого организма модель допускает либо неограниченный рост опухоли, либо равновесную стабилизацию численности популяций, либо полное исчезновение опухоли. Последнее может происходить после нескольких циклов попеременного роста и убывания популяций.

1. Эрроусмит, Д., Плейс, К. Обыкновенные дифференциальные уравнения. Качественная теория с приложениями / пер. с англ. – М.: Мир, 1986. – 243 с.

УДК 330.4

**Бережной Максим Андреевич**

Амурский государственный университет

г. Благовещенск, Россия

*E-mail:* [berezhnoy1997max@yandex.ru](mailto:berezhnoy1997max@yandex.ru)

**Berezhnoy Maxim Andreevich**

Amur State University

Blagoveshchensk, Russia

*E-mail:* [berezhnoy1997max@yandex.ru](mailto:berezhnoy1997max@yandex.ru)

**Максимова Надежда Николаевна**

Амурский государственный университет

г. Благовещенск, Россия

*E-mail:* [knnamursu@mail.ru](mailto:knnamursu@mail.ru)

**Maksimova Nadezhda Nikolaevna**

Amur State University

Blagoveshchensk, Russia

*E-mail:* [knnamursu@mail.ru](mailto:knnamursu@mail.ru)